Granulomatosis de Wegener, abordaje diagnóstico y terapéutico

Olga Vera-Lastra,[a]* Arturo Olvera-Acevedo,[a] Alejandro McDonal-Vera,[b] Manuel Pacheco-Ruelas[c] y José Arturo Gayosso-Rivera[a]

[a]Departamento de Medicina Interna del Hospital de Especialidades y [c]Hospital de infectología, Centro Médico Nacional La Raza, IMSS, México D.F., México [b]Universidad Juárez Autónoma de Tabasco, Villahermosa, Tab., México.

Recibido en versión modificada: 14 de agosto de 2008 — Aceptado: 29 de agosto de 2008

Resumen

La granulomatosis de Wegener es una vasculitis sistémica, necrosante y granulomatosa que afecta el tracto respiratorio superior e inferior y el riñón; es la vasculitis anticuerpos anticitoplasma del neutrófilo (ANCA) positiva más frecuente. El diagnóstico se basa en las manifestaciones clínicas, la biopsia de los órganos afectados y la presencia de ANCA en el suero. Los criterios de clasificación según el Colegio Americano de Reumatología son inflamación oral o nasal, alteraciones en la radiografía de tórax (nódulos, infiltrado pulmonar fijo, cavitaciones), anormalidades urinarias (hematuria), biopsia con infiltrado granulomatoso. El tratamiento se divide en dos fases: de inducción a la remisión y de mantenimiento. En la primera es necesario el uso de terapia inmunosupresora intensiva: ciclofosfamida más esteroides para controlar la actividad de la enfermedad (tres a seis meses). En la fase de mantenimiento, menos intensa, se emplean inmunosupresores como azatioprina, metotrexate, micofenolato de mofetilo, entre otros; su objetivo es mantener la remisión y disminuir los efectos adversos asociados a la ciclofosfamida. El etanercept no ha sido útil para la fase de mantenimiento. El rituximab y la 15-desoxipergualina son terapias alternativas en casos refractarios.

Palabras clave:
Granulomatosis de Wegener, manifestaciones clínicas, diagnóstico, tratamiento

Summary

Wegener's granulomatosis (WG) is a systemic, necrotizing and granulomatous vasculitis that affects the upper and lower respiratory tract and the kidney. It is the most common antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) vasculitis. The diagnosis of WG is based on clinical manifestations, histological findings and the presence of ANCA in serum. The American College of Rheumatology criteria includes: oral and nasal inflammation, abnormal chest radiography (nodules, fixed infiltrates, or cavities, urinary sediment (hematuria), and granulomatous inflammation on biopsy. Treatment of WG is divided into 2 phases, induction of remission (IR), followed by a maintenance phase (MP). In the IR it is necessary to use immunosuppressive intensive therapy (cyclophosphamide plus steroids) and the MP is a less intensive therapy in which immunosuppressors (IS) such as azathioprine, methotrexate, mycophenolate of mofetil, among others, may be employed. Their purpose is to keep remission and lower the adverse effects associated with IS. Etanercept has not been proven successfully for the MP. Rituximab and 15-dexopergualin constitute promising therapies for refractory WG.

Key words:
Wegener'Granulomatosis, diagnosis, clinical manifestation, treatment

Antecedentes

La granulomatosis de Wegener (GW) es una vasculitis sistémica, necrosante y granulomatosa, que afecta el tracto respiratorio superior e inferior, así como el riñón.[1] Heinz Klinger realizó los primeros informes[2] en 1931 y Friederich Wegener[3] en 1939; sin embargo, la descripción final y la denominación como GW la realizaron Godman y Churg en 1954, quienes describieron la tríada característica de la enfermedad.[4]

La GW, el síndrome de Churg-Strauss y la poliangeítis microscópica son vasculitis que afectan vasos pequeños; por su asociación con los anticuerpos anticitoplasma del neutrófilo (ANCA) son llamadas *vasculitis ANCA positivas*[1,5,6] y de ellas la GW es la más frecuente; su diagnóstico se basa en las manifestaciones clínicas, la biopsia de los órganos afectados y la presencia de ANCA en el suero.[7] El tratamiento de las vasculitis ANCA positivas se divide en dos fases: de inducción a la remisión y de mantenimiento.[8] El objetivo de este artículo es revisar las manifestaciones clínicas, diagnóstico y trata-

*Correspondencia y solicitud de sobretiros: Olga Lidia Vera-Lastra. Departamento de Medicina Interna, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional La Raza, Seris y Zaachila s/n, Col. La Raza, Del. Azcapotzalco, 02990 México D.F., México. Correo electrónico: olgavera62@yahoo.com.mx

Cuadro I. Manifestaciones clínicas de la granulomatosis de Wegener

	Presentación inicial (%)	Frecuencia total (%)
Tracto respiratorio superior (TRS)		
Afección TRS	73	92-94
Sinusitis	52-67	85
Nasal	22-34	64-80
• Epistaxis	11	32
• Nariz en silla de montar		9-29
Otológicas	6-25	19-61
• Otitis media (serosa, supurativa)	25	44
• Pérdida auditiva (conductiva, sensorial)	6-15	14-42
Laringotraqueal	1	8-25
• Estenosis subglótica	1	16
Lesiones orales		
Úlceras, gingivitis	2-6	3-13
Pulmonares		
Síntomas pulmonares	45	87-90
• Tos	19	46
• Hemoptisis	12	30
• Pleuritis	10	28
• Infiltrados	25	67
• Nódulos	23	58
Renales		
Glomerulonefritis	11-18	77-85

Datos obtenidos de las referencias 13, 14, 15 y 27.

miento de la GW, en especial los esquemas terapéuticos nuevos que en los últimos años se han modificado.

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas de la GW son diversas; no obstante, la tríada clásica es la afección del tracto respiratorio superior e inferior, así como del riñón. Las manifestaciones del pulmón y del riñón al momento del diagnóstico nos indican una forma generalizada de la enfermedad y se asocian a un peor pronóstico.[9-11]

Afección del tracto respiratorio superior e inferior

Los síntomas de presentación más frecuentes son los del tracto respiratorio superior en más de 90% de los casos (Cuadro I). Pueden aparecer como manifestación inicial sin afección del riñón y la GW se considera limitada y tiene mejor pronóstico.[12-14] La estenosis subglótica y la estenosis del árbol bronquial son menos frecuentes, aunque graves; los síntomas son disfonía, disnea, estridor o sibilancias mal diagnosticadas como asma, sin embargo, la afección del tracto traqueobronquial puede ser asintomática.[15,16] La afección pulmonar se manifiesta por nódulos asintomáticos, infiltrado pulmonar y hemoptisis,[17] cuya frecuencia es de 5 a 45%, con mal pronóstico y mortalidad de 50%.[18,19]

Afección renal

El daño renal es un distintivo de la GW; la glomerulonefritis *pauci* inmune se presenta en más de 75% de los casos; no obstante, la insuficiencia renal grave al inicio de la GW se observa de 11 a 17%. La glomerulonefritis focal y segmentaría es la lesión renal característica con cilindros granulares (55%) y eritrocitarios (14%), así como proteinuria mayor a 1 g/día hasta en 60%. La insuficiencia renal crónica se observa de 11 a 32% y es una manifestación de mal pronóstico, en especial cuando se presenta como glomerulonefritis rápidamente progresiva.[13,19,20]

Afección ocular

Se presenta en 20 a 50% de los casos e incluye desde conjuntivitis hasta inflamación grave como queratitis (12 a 20%), epiescleritis, escleritis (12 a 27%), uveítis (2 a 7%) y neuritis óptica (12 a 16%). La dacriocistitis se ha descrito hasta en 18%, así como de los tejidos de la órbita. La proptosis es una manifestación distintiva de la GW, se presenta en 15 a 57% (Figura 1).[19,21-23] Estas manifestaciones son secundarias a vasculitis de los vasos de la retina o a extensión del proceso granulomatoso de los senos paranasales o de los tejidos blandos hacia la órbita. La afección ocular es una manifestación primordial de la GW que la distingue de otras vasculitis sistémicas y de otras vasculitis ANCA positivas.

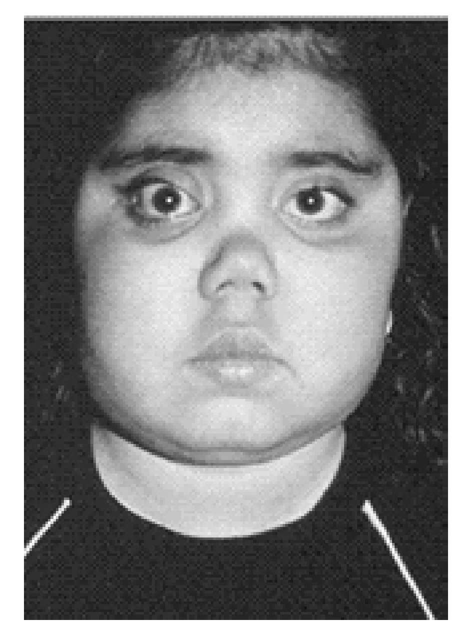


Figura 1. Paciente con granulomatosis de Wegener con proptosis de ojo derecho y deformación del tabique nasal (nariz en silla de montar).

Afección cutánea

Se ha informado hasta en 20% como manifestación inicial y alrededor de 50% durante el curso de la GW. Las manifestaciones cutáneas son inespecíficas; las más frecuentes son la púrpura palpable, vesículas, pápulas, costras, úlceras (Figura 2), entre otras.[19,24,25] Cuando aparecen en forma inicial obligan a investigar afección en otros órganos.

Afección musculoesquelética

Las manifestaciones musculoesqueléticas (60 a 80%) se caracterizan por artritis no erosiva, artralgias y mialgias y se asocian con mayor frecuencia a vasculitis leucocitoclástica.[20, 25] Estas manifestaciones musculoesqueléticas también se observan en otras vasculitis sistémicas.

Afección neurológica

La afección neurológica inicial se encuentra en menos de 5% y durante el curso de la enfermedad en 22 a 54%. La actividad a nivel del sistema nervioso central (10%) se caracteriza por infartos cerebrales, hemorragia, cerebritis, meningitis crónica, déficit focal o crisis convulsivas, diabetes insípida o cefaleas crónicas. Las alteraciones del sistema nervioso periférico (22%) son la mononeuritis múltiple y la polineuritis.[19,26] Estas manifestaciones neurológicas, excepto la diabetes insípida también, se pueden observar en otras vasculitis ANCA positivas.

Afección cardiaca

Las afecciones a nivel cardiovascular se observan en 15%, las más frecuentes son pericarditis, insuficiencia cardiaca, miocarditis y vasculitis coronaria,[19,26] y no son distintivas de esta vasculitis.

Afección gastrointestinal

Las manifestaciones (4 a 10%) más frecuentes son dolor abdominal, diarrea, hemorragia y perforación intestinal. En estudios *post mortem*, la afección gastrointestinal histopatológica se ha confirmado hasta en 39%.[19,20,27]

En conclusión, las manifestaciones clínicas de la GW se caracterizan por alteraciones del tracto respiratorio superior e inferior y glomerulonefritis, que constituyen la tríada distintiva de esta vasculitis, más lesiones en piel (púrpura palpable) y afección ocular (proptosis), que orientan al diagnóstico.



Figura 2. Paciente con granulomatosis de Wegener donde se muestran las piernas con lesiones dérmicas caracterizadas por úlceras y costras.

Diagnóstico y clasificación

Los criterios de clasificación para la GW fueron emitidos por el *American College of Rheumatology* en 1990 y se emplean en forma frecuente para su diagnóstico, debido a su alta sensibilidad y especificidad (Cuadro II);[28] sin embargo, estos criterios tienen limitaciones para el diagnóstico de esta vasculitis. Rao y colaboradores,[29] al aplicar estos criterios encontraron un valor predictivo positivo de 40 y valor predictivo negativo de 100. De acuerdo con el Consenso de Chapel-Hill, la GW se clasifica como una vasculitis de pequeños vasos.[30]

Estudios de laboratorio

a) *Exámenes generales:* La biometría hemática muestra anemia, trombocitosis o leucocitosis en 30 a 40% de los pacientes. La hipergammaglobulinemia policlonal ocurre en 50%. Los niveles del complemento generalmente son normales. La velocidad de sedimentación globular y la proteína *C* reactiva están aumentadas durante la actividad de la GW; el examen general de orina muestra sedimento urinario activo (leucocituria o cilindros leucocitarios, eritrocitrocitos principalmente dismórficos o cilindros hemáticos o granulosos).[7,19] Los exámenes generales como biometría hemática, examen general de orina y reactantes de fase aguda son inespecíficos y se pueden encontrar en otras vasculitis.

Cuadro II. Criterios de clasificación para la granulomatosis de Wegener (ACR 1990)*

1. Inflamación oral o nasal:	Úlceras dolorosas o no dolorosas, descarga nasal purulenta o sanguinolenta
2. Alteraciones en la radiografía de tórax:	Radiografía de tórax con nódulos, infiltrado fijo o cavidades
3. Anormalidades urinarias:	Microhematuria (eritrocitos >5) cilindros hemáticos
4. Biopsia con infiltrado granulomatoso:	Cambios histológicos con infiltrado granulomatoso en la pared de una arteria o en área perivascular o extravascular (arteria o arteriola)

Se necesitan al menos dos criterios para el diagnóstico de GW, con una sensibilidad de 88% y especificidad de 92%.
ACR=American Collage of Rheumatology.

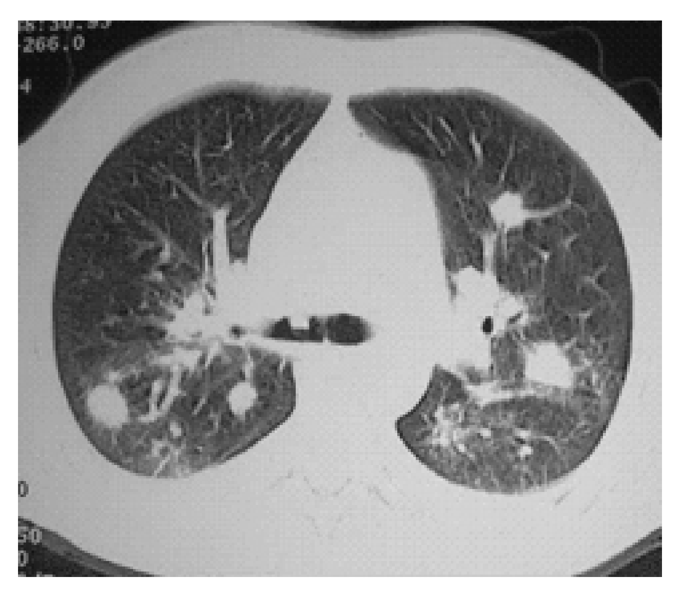


Figura 3. Tomografía de tórax de alta resolución. Se observan lesiones nodulares e hiperdensas en ambas bases pulmonares. Se realizó biopsia de los nódulos y se corroboró el diagnóstico de GW.

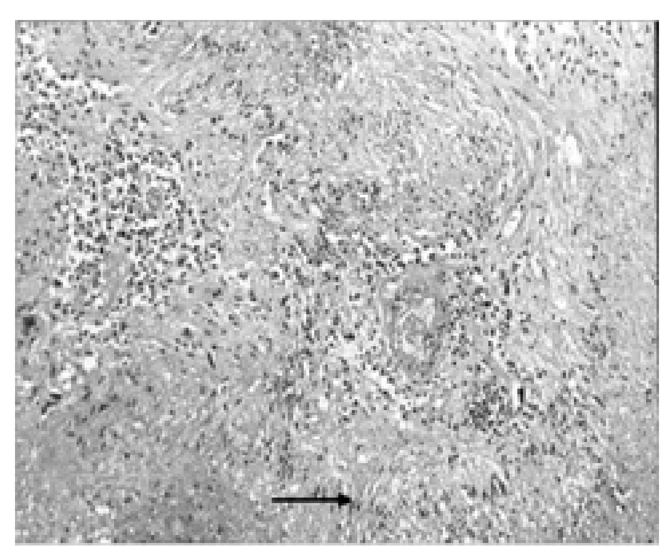


Figura 4. Biopsia de pulmón en paciente con granulomatosis de Wegener que muestra histiocitos epitelioides en palizadas (flecha) rodeando una zona de necrosis.

b) *Anticuerpos anticiptoplasma del neutrófilo:* Los ANCA son autoanticuerpos dirigidos contra constituyentes de los gránulos de los neutrófilos con una alta especificidad (98%). Los de patrón citoplasmático (ANCA-c) son de utilidad en el diagnóstico inicial y en el monitoreo de la respuesta terapéutica. Los niveles de ANCA-c elevados (90 a 95%) se encuentran en la GW generalizada y en la enfermedad localizada en 40 a 70%.[31] Las variaciones en los niveles de los ANCA-c generalmente se correlacionan con la actividad; no obstante, sus títulos pueden persistir hasta en 30 a 40% de los casos en remisión clínica. Así mismo, su incremento no siempre indica recaída.[9]

En conclusión, en la GW los exámenes generales son inespecíficos; sin embargo, los ANCA-c tienen un papel importante en el diagnóstico, con una especificidad alta, aunque no se consideran en los criterios de clasificación del *American College of Rheumatology* de esta vasculitis.

Estudios de imagen

En las radiografías simples y tomografías computarizadas de los senos paranasales se puede corroborar el diagnóstico de sinusitis. En las radiografías de tórax se observan nódulos únicos o múltiples de diferentes tamaños en los lóbulos inferiores; las cavitaciones también son frecuentes. Estas alteraciones radiológicas son características de la GW y se consideran en los criterios de clasificación del *American College of Rheumatology*, aunque se puede observar que los nódulos son no fijos en otras vasculitis como el síndrome de Churg-Strauss, la artritis reumatoide, etcétera. Las opacidades alveolares difusas se deben a hemorragia pulmonar, atelectasias por estenosis bronquial, infiltrados uni o bilateral que frecuentemente se diagnostican como neumonía y derrame pleural. La tomografía computarizada de alta resolución puede hacer evidente información no observada en la radiografía de tórax: estenosis traqueobronquial, engrosamientos de la pared de los bronquios, nódulos fijos (Figura 3), infiltrado reticular, entre otros.[32] Los nódulos pulmonares se encuentran dentro de los criterios de clasificación del *American College of Rheumatology*.

Estudios histopatológicos

La GW se caracteriza por granulomas necrosantes del tracto respiratorio superior e inferior y vasculitis necrosante o granulomatosa de vasos pequeños, generalmente en el pulmón y glomerulonefritis focal y segmentaria.

a) *Biopsia de pulmón:* La necrosis tisular se puede encontrar en ausencia de vasculitis. El patrón clásico histológico es la necrosis geográfica (zonas grandes e irregulares que sustituyen el parénquima). La necrosis varía desde la semejante a la caseosa a la de aspecto sucio basofílico o supurativo, con neutrófilos necróticos y otras células inflamatorias. Entre el proceso inflamatorio se puede observar histiocitos dispuestos en palizada en la periferia de una zona de necrosis (Figura 4). La vasculitis en arterias y venas puede ser granulomatosa, linfocítica o histiocítica. La vasculitis granulomatosa con mayor frecuencia afecta arterias y venas y es rara en capilares. La capilaritis se observa en forma frecuente en pulmones y generalmente se acompaña de hemorragia pulmonar.[7,33-35]

b) *Estudios histopatológicos de piel:* La presencia de vasculitis leucocitoclástica caracterizada por neutrófilos con polvo nuclear se observa hasta en 31% de los casos, así como inflamación granulomatosa necrosante, pero son menos frecuentes.[20,24] En un paciente con púrpura palpa-

Cuadro III. Recomendaciones para el tratamiento de la inducción de la remisión en granulomatosis de Wegener

Etapa de la enfermedad	Medicamentos	Dosis	Evidencia/grado de recomendación[b]	Referencia
Generalizada	Ciclofosfamida vía oral[a]	2 mg/kg/día, VO	Ib/A	7,13,14,42,45,50,56,57
Generalizada	Ciclofosfamida en pulsos[a]	15-20 mg/kg IV c/3er sem.	Ia/A	7,45,50,56
Temprana sistémica	Metotrexate[a]	0.3 mg/kg/sem IV, VO	Ib/A	7,42,50,56, 59
Localizada	Trimetoprin/sulfametoxazol[a]		IIa/A	7,50,56,72
Grave	Plasmaféresis	40-60 ml/kg (4-7)	Ib/A	7,48,49,50,56

[a]Más prednisona a dosis de 1 mg/kg/día.
[b]Basados en estudios con altos niveles de evidencia y recomendación, según Woolf (referencia 36).
VO=vía oral, IV=vía intravenosa.

ble, la tríada característica de GW y biopsia de piel con una vasculitis leucocitoclástica sin hallazgos de granulomatosis no excluye el diagnóstico.

c) *Estudios histopatológicos de riñón:* En el tejido renal, la lesión histológica más común es una glomerulonefritis necrosante con semilunas. Las lesiones agudas varían desde una glomerulonefritis focal y segmentaria con necrosis fibrinoide con semilunas, hasta una glomerulonefritis difusa necrosante y semilunas que afecta casi todos los glomérulos. En las lesiones agudas se observa necrosis fibrinoide, infiltrado de neutrófilos leve y cariorexis; los capilares glomerulares adyacentes a estos segmentos pueden contener trombos. También puede existir hipercelularidad endocapilar y paredes capilares engrosadas.[33]

De tal forma, la GW se caracteriza por la tríada histológica de inflamación granulomatosa, necrosis y vasculitis, que aunada a la tríada clínica mencionada y la presencia de los ANCA-c, establece el diagnóstico de GW.

Tratamiento

El tratamiento actual de la GW se ha dividido en dos fases, una inicial o de inducción a la remisión (Cuadro III), en donde se indica las evidencias y grado de recomendación de los medicamentos,[36] implica el uso de terapia inmunosupresora intensiva con la finalidad de controlar la actividad de la enfermedad, en la mayoría de los casos se alcanza de tres a seis meses, y la fase de mantenimiento (Cuadro IV), menos intensa, cuyo objetivo es mantener la remisión y disminuir los efectos adversos asociados a los inmunosupresores, como la ciclofosfamida (CFX).[8,37]

Terapia de inducción a la remisión

Para el tratamiento de la GW de acuerdo a la actividad de la enfermedad, se ha utilizado el esquema de severidad propuesto por el Grupo Europeo de Estudio de las Vasculitis,[38] que clasifica a la enfermedad en localizada, sistémica temprana, generalizada severa y refractaria. En la GW localizada (afección del tracto respiratorio superior o inferior, sin síntomas constitucionales) se suele recomendar monoterapia con glucocorticoides (GC), azatioprina, metotrexate o CFX.[39] Algunos autores solo han recomendado la asociación con trimetoprim/sulfametoxazol.[39] Como GC se recomienda prednisona a 0.5 a 1 mg/kg, disminuyendo la dosis una vez logrado el control de las manifestaciones clínicas, habitualmente después de cuatro semanas, así como disminución de la dosis utilizando en forma simultánea un inmunosupresor.[19]

En la GW sistémica temprana, en la que hay involucro de cualquier órgano excepto el riñón o la afección inminente de algún órgano vital, la combinación de CFX y GC es la terapia de elección. En intolerancia a la CFX, se recomienda meto-

Cuadro IV. Recomendaciones para el tratamiento de la fase de mantenimiento de la remisión en la granulomatosis de Wegener

Medicamentos	Dosis	Evidencia/ Grado de recomendación[b]	Referencia
Azatioprina	2 mg/kg/día VO	1b/A	7,50,56,57
Metotrexate	0.3 mg/kg/semana IV, VO	1b/A	7,50,56,66
Leflunomida	30-40 mg/día VO	1b/A	7,50,56,65,66
Trimetoprim/sulfametoxazol		1b/A	7,50,56,72,74
Micofenolato de mofetilo	2 g /día	IIc/B	50,56,67,68,69,70
Desoxipergualina	0.5 mg/kg/día	III/C	7,50,56,80,81

[b]Basados en estudios con altos niveles de evidencia y recomendaciones, según Woolf Referencia 36.
VO=vía oral, IV=vía intravenosa.

trexate en dosis bajas semanales asociado a GC, a pesar de su menor efectividad y mayor tasa de recaídas.[8,39-42]

a) *Ciclofosfamida:* La enfermedad generalizada se refiere a actividad de la enfermedad a nivel renal con niveles de creatinina <5.6 mg/dL (<500 mmol/L) o la falla inminente de otro órgano vital en presencia de síntomas constitucionales. El estándar de oro es la administración de CFX vía oral a dosis de 2 mg/kg/día con prednisona a 1 mg/kg/día.[8,43] Esta combinación permite la remisión de la GW; sin embargo, se observan recaídas al suspender el tratamiento.[44] La duración del tratamiento con CFX se limita por la aparición de eventos adversos graves: leucopenia, infecciones, infertilidad, cistitis hemorrágica, síndrome mielodisplásico, cáncer de vejiga, entre otros.[8] La hidratación y el 2-mercaptoetanosulfonato pueden disminuir los efectos adversos. La CFX que se administra en forma intravenosa e intermitente ha sido propuesta para disminuir su toxicidad.[45] Los estudios que comparan CFX- intravenosa con CFX-vía oral han demostrado que ambos esquemas son igual de efectivos para la inducción de la remisión, sin embargo, la variante intravenosa tiene menores efectos tóxicos pero también las recaídas son mayores.[46] Por otra parte, los pulsos de CFX- intravenosa se recomiendan en la GW moderada con títulos bajos de ANCA-c, pero no deben ser usados como tratamiento de primera línea en paciente con GW severa y rápidamente progresiva con títulos elevados de ANCA-c.[47] La GW severa y afección renal se define por niveles séricos de creatinina >5.6 mg/dL, generalmente con síntomas constitucionales. El tratamiento en estos casos es la combinación de CFX, GC y plasmaféresis; con este esquema, la recuperación de la función renal es mayor, en especial si existe glomerulonefritis rápidamente progresiva.[48,49] Así mismo, este esquema es útil de coexistir hemorragia pulmonar.[25,50]
b) *Plasmaféresis:* La plasmaféresis se ha usado como terapia coadyuvante en el tratamiento de las vasculitis ANCA positivas, en especial la GW cuando cursa con glomerulonefritis rápidamente progresiva o hemorragia pulmonar. En los pacientes con insuficiencia renal aguda que requieren hemodiálisis, la plasmaféresis puede ser útil debido a que se ha observado mayor recuperación de la función renal,[51-53] por lo que la principal recomendación de la plasmaféresis es en GW con afección renal o pulmonar grave.

La GW refractaria se refiere a la persistencia y progresión de la enfermedad a pesar de la terapia con CFX más GC; esta forma se presenta en 10% de los casos. Se ha sugerido que la terapia biológica es útil, incluyendo inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (anti-TNFα), rituximab, globulina antitimocito, interferón-α, inmunoglobulina intravenosa, 15-desoxipergualina (DP); sin embargo, el nivel de evidencia es bajo, por lo que es necesario confirmar su efectividad con estudios controlados.[8,54]

Para el tratamiento de la GW, posterior a un periodo promedio de tres a seis meses de tratamiento intensivo, la remisión se logra en 87 a 92.7% de los casos sin afección renal al momento del diagnóstico, siendo necesario iniciar manejo menos intensivo con la finalidad de evitar la recaída y los efectos adversos.[55]

En conclusión, la CFX ha modificado la historia natural de la GW, es el tratamiento de elección y ha mejorado su pronóstico. La CFX se indica en las fases de inducción a la remisión por vía oral, excepto en las formas generalizadas; cuando existe afección renal y hemorragia pulmonar se recomienda su administración por vía intravenosa. Se debe vigilar la aparición de efectos adversos.

Terapia de mantenimiento

Posterior a la terapia de inducción a la remisión con CFX más GC, se deben continuar con la fase de mantenimiento con un inmunosupresor menos tóxico que la CFX, como la azatioprina, metotrexate o leflunomida[56] (Cuadro IV).

a) *Azatioprina:* Debe reemplazar a la CFX después de la inducción a la remisión, sus resultados son exitosos y no aumenta la frecuencia de recaídas en comparación con la CFX cuando se prolonga su administración.[56] El ensayo clínico aleatorizado multicéntrico *Cyclophosphamide or Azathioprina as a Remision* (CYCAZAREM), cuyo objetivo fue investigar en la GW generalizada si la CFX administrada en la fase de inducción a la remisión podía ser sustituida por azatioprina en la fase de mantenimiento, incluyó a 155 pacientes que se encontraban en remisión posterior a tres meses de tratamiento con CFX y se asignaron en forma aleatoria para recibir CFX o azatioprina. Se concluyó que en la GW generalizada, el tratamiento con azatioprina durante la fase de mantenimiento fue igual de efectivo que la CFX, y la frecuencia de recaídas fue de 16 y 14%, respectivamente.[57]
b) *Metotrexate:* En pacientes con GW sin manifestaciones sistémicas graves, el metotrexate a dosis bajas puede sustituir a la CFX en la fase de inducción a la remisión con tasas de remisión similares. Debido a la alta frecuencia de recaída posterior a la descontinuación del tratamiento con inmunosupresores, ésta debe ser obligatoria en la fase de mantenimiento.[56] Respecto al empleo de metotrexate, varios estudios han demostrado su efectividad en forma semanal para la fase de mantenimiento.[58,59] El *Non Renal Alternative with Methotrexate Study* (NORAM), cuyo objetivo fue investigar si el metotrexate puede reemplazar a la CFX en la fase temprana del tratamiento de las vasculitis ANCA positivas, es un ensayo clínico controlado, aleatorizado, que incluyó a 100 pacientes con vasculitis ANCA positiva (89 pacientes con GW), sin afección renal grave ni a otro órgano. Un brazo del estudio fue tratado con CFX 2 mg/kg/día y el otro con metotrexate 20-25 mg/semanales, ambos recibieron GC. El tratamiento se administró durante 12 meses y la primera recaída se evaluó a los seis meses. Los resultados mostraron una mejoría similar, metotrexate 89% y CFX 93%. Después de seis meses de haber suspendido los medicamentos, las recaídas fueron más frecuentes en los pacientes tratados con metotrexate *versus* CFX (68 y 46%, respectivamente). Con

este estudio se concluyó que el metotrexate es tan efectivo como la CFX para la inducción a la remisión.[42] Además, demostró que puede reemplazar a la CFX para el tratamiento inicial de las fases tempranas de la GW. El régimen de metotrexate fue menos efectivo para la inducción a la remisión en GW con afección pulmonar y se asoció a mayores recaídas que el régimen de CFX después suspender el tratamiento. La alta frecuencia de recaídas en ambos brazos del estudio apoya que el tratamiento con inmunosupresores debe ser mayor a 12 meses.

c) *Terapia biológica:* Se ha considerado que el tratamiento con etanercept e infliximab podrían ser útil.[60,61] El estudio *Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial* (WGET), cuyo objetivo fue investigar si el etanercept más la terapia estándar era útil durante la fase de mantenimiento para mantener la remisión, se incluyeron 180 pacientes con vasculitis ANCA positiva con predominio de pacientes con GW; los pacientes continuaron con el tratamiento estándar (CFX más esteroides o metotrexate más GC) y a la mitad se les agregó etanercept y al otro grupo placebo. Los resultados muestran que el etanercept no fue útil para mantener la remisión en los pacientes con GW sin tratamiento inmunosupresor concomitante[62] y se observó mayor número de efectos adversos como las neoplasias; estos efectos adversos también se han demostrado en otros estudios.[63]

d) *Leflunomida:* Es un inmunosupresor que inhibe la dehidro-orotato dehidrogenasa y la síntesis de *novo* de las pirimidinas, también inhibe la respuesta de los linfocitos T y B activados. En un ensayo clínico abierto fase II, su objetivo fue investigar la eficacia y seguridad de leflunomida más dosis bajas de GC en la fase de mantenimiento de pacientes con GW. Se estudiaron 20 pacientes después de la fase de inducción a la remisión con CFX más GC, a quienes se les administró leflunomida a dosis de 30 mg/día durante 21 meses de seguimiento; solo se observó una recaída grave y ocho menores. Se concluyó que la leflunomida es segura y bien tolerada posterior al tratamiento con CFX para mantener la remisión de los pacientes con GW y con menores efectos adversos que la CFX.[64] En otro ensayo clínico controlado, la leflunomida (30 mg/día) se administró para prevenir recaídas posterior al tratamiento de inducción a la remisión con CFX; se comparó con metotrexate (20 mg/semana) y se observó mayor número de recaídas graves en el grupo de metotrexate (siete pacientes) *versus* un paciente en el grupo leflunomida. Los efectos adversos fueron hipertensión arterial sistémica, neuropatía y leucopenia.[65] En forma reciente un estudio multicéntrico también demostró que la leflunomida a dosis de 30 mg es efectiva para prevenir recaídas en la GW; sin embargo, se observó aumento de los efectos adversos.[66] Estos estudios sugieren que la leflunomida es una droga prometedora para la fase de mantenimiento en la GW y con menores efectos adversos que el tratamiento con CFX.

e) *Micofenolato de mofetilo:* Es un inhibidor de la 5 monofosfato de inosina deshidrogenasa e inhibe la síntesis de purinas. En cuatro estudios clínicos abiertos se investigó su eficacia y seguridad en paciente con vasculitis ANCA positiva (en especial con GW) para la fase de mantenimiento posterior al tratamiento con terapia de inducción a la remisión.[67-70] Novack y colaboradores[67] analizaron 11 pacientes, con un seguimiento a 15 meses; solo se observó una recaída. Haubitz y colaboradores[68] evaluaron la tolerancia de micofenolato de mofetilo en cinco pacientes con vasculitis ANCA positiva e insuficiencia renal; este tratamiento fue usado para la fase de mantenimiento a dosis de 1 g al día y después se aumentó a 2 g al día. Se observó mayor toxicidad con insuficiencia renal, lo que llevó a disminuir o suspender el medicamento. Otro estudio evaluó la eficacia y seguridad en 12 pacientes con vasculitis ANCA positiva resistente al tratamiento con CFX o con recaídas. La mejoría de la actividad de la GW se observó a las 24 y 52 semanas; los eventos adversos fueron transitorios y se resolvieron espontáneamente o con la disminución de la dosis. Se concluyó que el micofenolato de mofetilo es una opción terapéutica en GW resistente al tratamiento estándar o en casos recurrentes, por lo que puede ser una alternativa terapéutica.[69] Langford y colaboradores[70] estudiaron la seguridad de 2 g/día de micofenolato de mofetilo durante la fase de mantenimiento en 14 pacientes con GW que en la fase de inducción a la remisión habían recibido tratamiento con CFX y GC. La remisión se observó en todos (100%) a los tres meses, con suspensión de los GC a los ocho meses en promedio. Ningún paciente murió durante el estudio y en seis (43%) se observó recaídas a los 10 meses después de haber obtenido la remisión.

f) *Trimetoprim/sulfametoxazol:* Las infecciones del tracto respiratorio superior pueden desencadenar las recaídas de los pacientes con GW en fase de remisión. Ensayos clínicos no controlados sugieren que el tratamiento con trimetoprim/sulfametoxazol puede ser benéfico y es útil en la GW localizada. Se ha usado como monoterapia o adicionando CFX más GC, pero la respuesta depende de la fase de la enfermedad.[71] En un estudio de 72 pacientes con GW en fase inicial, en 11 de 19 se demostró remisión por largo tiempo; pero en ningún paciente con GW generalizada se obtuvo remisión sostenida con trimetoprim/sulfametoxazol solo o combinado con GC.[72] El uso profiláctico se recomienda durante las fases de inducción a la remisión y de mantenimiento y en infecciones por *Staphylococcus aureus* o *Pneumocystis jirovenci* en secreciones de vías respiratorias superiores; ha mostrado disminución de la tasa de recaídas en comparación con el placebo.[73] En un ensayo clínico controlado con placebo, aleatorizado, prospectivo, cuyo objetivo fue evaluar la efectividad del trimetoprim/sulfametoxazol para prevenir recaídas, 41 pacientes lo recibieron a dosis de 800 mg y 160 mg durante 24 meses *versus* placebo en 40. Los resultados fueron remisión sostenida en 82% *versus* placebo en 60%.[74] Con estos estudios se demuestra que trimetoprim/sulfametoxazol disminuye la incidencia de recaídas en pacientes con GW en remisión.

g) *Rituximab*: Es un anticuerpo monoclonal dirigido contra la molécula CD20 que se encuentra en la superficie de los linfocitos B. Un estudio abierto han evaluado la efectividad del rituximab en 11 pacientes con vasculitis ANCA positiva (la mayoría GW) refractarios al tratamiento convencional con CFX o en quienes estaba contraindicada; en todos los pacientes se logró la remisión posterior a la administración de cuatro dosis semanales (375 mg/m^2), además se demostró disminución de las cifras de ANCA y depleción de los linfocitos B.[75] Otras investigaciones han informado mejoría e incluso un efecto aditivo con leflunomida.[76] Actualmente se está indicando en casos de GW refractarios al tratamiento estándar.[77,78] El rituximab más GC e inmunosupresor es una alternativa terapéutica en casos refractarios de GW; no obstante, se necesitan más ensayos clínicos controlados.

h) *15-desoxipergualina:* Es un inmunosupresor usado en el tratamiento de rechazo de trasplante renal. Estudios *in vivo* han demostrado la utilidad en la GW. En un estudio abierto en 20 pacientes con vasculitis ANCA positiva (GW) con mala respuesta al tratamiento con inmunosupresores convencionales, se demostró una respuesta clínica favorable de 70% y en seis de los 20 hubo remisión.[79] La desoxipergualina puede ser una terapia alternativa en los pacientes con enfermedad refractaria;[80,81] sin embargo, son necesarios más análisis que evalúen la eficacia y seguridad del medicamento.

Conclusiones

La GW es una vasculitis ANCA positiva, granulomatosa, necrosante, que afecta el tracto respiratorio superior e inferior, así como el riñón. Su diagnóstico se basa en las manifestaciones clínicas, los estudios de imagen, los ANCA-c y los estudios histológicos. Para el tratamiento es necesaria una fase de inducción a la remisión con CFX más GC, y una fase de mantenimiento con otros inmunosupresores como azatioprina, metotrexate, micofenolato de mofetilo, leflunomida. La terapia biológica con etanercept no ha sido de utilidad y el rituximab es una terapia prometedora.

Referencias

1. **Vera-Lastra OL, Halabe-Cherem J, Jara LJ.** Vasculitis sistémicas. Conceptos generales. En: Vera-Lastra OL, Halabe-Cherem J, eds. Vasculitis. México: Alfil; 2006. pp. 1-4
2. **Klinger H.** Grenzformen der periarteritis nodosa. Frankf Ztschr Pathol 1931;42:455-480.
3. **Wegener F.** Uber eine eigenartige rhinogene granulomatose mit besonderer beteilingung des arteriensystems und der neiren. Beitr Pathol Anat Allg Pathol 1939;102:36-68.
4. **Goodman GC, Churg J.** Wegener's granulomatosis: pathology and review of the literature. Arch Pathol 1954;58:533-553.
5. **Jennette JC, Falk RJ.** Small-vessel vasculitis. N Engl J Med 1997;337:1512-1523.
6. **Osaki S.** ANCA-associated vasculitis: diagnostic and therapeutic strategy. Allergol Int 2007;56:87-96.
7. **Vera-Lastra OL.** Abordaje diagnóstico de las vasculitis. En: Vera-Lastra OL, Halabe Cherem J, eds. Vasculitis. México: Alfil; 2006. pp. 77-99.
8. **Pesci A, Manganelli P.** Involvement of the respiratory system an ANCA-associated systemic vasculitides: clinical and pathologic hallmarks and treatment. Drugs 2007;8:25-42.
9. **Pagnoux C, Teixeira L.** Wegener's granulomatosis. Presse Med 2007;36(5Pt 2):860-874.
10. **Reinhold-Keller E, Beuge N, Latza U, de Groot K, Rudert H, Nölle B, et al.** An interdisciplinary approach to the care of patients with Wegener's granulomatosis: long term outcome of 155 patients. Arthritis Rheum 2000;43:1021-1032.
11. **Bacon PA.** The spectrum of Wegener's granulomatosis and disease relapse. N Engl J Med 2005;352:330-334.
12. **Jara-Quezada LJ, Saavedra-Salinas MA, Vera-Lastra O, Espinoza LR.** Granulomatosis de Wegener. En: Ramos-Casals M, García-Carrasco M, Rosas Gómez-de Salazar J, eds. Enfermedades autoinmunes sistémicas reumatológicas. Barcelona: Masson; 2005. pp. 239-247.
13. **Fauci AS, Haynes BF, Katz P, Wolff SM.** Wegener's granulomatosis: prospective clinical and therapeutic experience with 85 patients for 21 years. Ann Intern Med 1983;98:76-85.
14. **Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, Hallahan CW, Lebovics RS, Travis WD, et al.** Wegener's granulomatosis analysis of 158 patients. Ann Intern Med 1992;116:488-498.
15. **Langford CA, Sneller MC, Hallahan CW, et al.** Clinical features and therapeutic management of subglottic stenosis in patients with Wegener's granulomatosis. Arthritis Rheum 1996;39:1754-1760.
16. **Daum TE, Specks U, Colby TV, Edell ES, Brutinel MW, Prakash UB, et al.** Tracheobronchial involvement in Wegenerer's granulomatosis. Am J Resp Crit Care Med 1995;151:522-526.
17. **Schwarz MI, Brown KK.** Small vessel vasculitis of the lung. Thorax 2000;55:502-510.
18. **Jara LJ, Vera-Lastra O, Calleja MC.** Pulmonary-renal vasculitis disorders: differential diagnosis and management. Curr Rheumatol Rep 2003;5:107-115.
19. **Flores-Suárez F.** Granulomatosis de Wegener. En: Vera-Lastra O, Halabe-Cherem J, eds. Vasculitis. México: Alfil; 2006. pp. 179-187.
20. **Zyciñska K, Wardyn KA.** Survival and relapses assessment in patients with Wegener's granulomatosis and predominant renal involvement. Pol Arch Med Wewn 2007;117:16-24.
21. **Pakrou N, Selva D, Leibovitch I.** Wegener's granulomatosis: ophthalmic manifestations and management. Semin Arthritis Rheum 2006;35:284-292.
22. **García C, Voorduin S, Pedroza-Seres M.** Diagnosis of Wegener's granulomatosis in patients with ocular inflammatory disease. Gac Med Mex 2006; 142:477-482.
23. **Vera-Lastra O, Ramírez-Lacayo M, Baca V, Medina C, Lavalle-Montalvo C.** Granulomatosis de Wegener-análisis de 14 casos. Rev Med IMSS 1992;30:345-350.
24. **Barksdale SK, Hallahan CW, Kerr GS, Fauci AS, Stern JB, Travis WD.** Cutaneous pathology in Wegener's granulomatosis. A clinicopathologic study of 75 biopsies in 46 patients Am J Surg Pathol 1995;19:161-172.
25. **Ozbalkan Z, Kiraz S, Ozturk MA, Ertenli AI, Apras S, Calguneri M.** Wegener's granulomatosis: clinical and laboratory results of an university hospital study of 20 patients from Turkey. Clin Rheumatol 2006;25:358-363.
26. **Konaté A, Le Falher G, Crozat-Grosleron S, Rivière S, Le Quellec A.** Incidence and presentation of the central neurological manifestations of Wegener's granulomatosis: a monocentric study of 14 cases Rev Med Intern 2004;25:183-188.
27. **Duna GF, Galperin C, Hoffman GS.** Wegener's granulomatosis. Rheum Dis Clin North Am 1995;21:949-986.
28. **Leavitt RY, Fauci AS, Bloch DA, Michel BA, Hunder GG, Arend WP, et al.** The American Collage of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. Arthritis Rheum 1990;33:1101-1107.
29. **Rao JK, Allen NB, Pincus T.** Limitations of the 1990 American College of Rheumatology classification criteria in the diagnosis of vasculitis. Ann Intern Med 1998;129:345-352.
30. **Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, Bacon PA, Churg J, Gross WL, et al.** Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. Arthritis Rheum 1994;37:187-192.
31. **Radice A, Sinicio RA.** Antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA). Autoimmunity 2005;38:93-103.
32. **Rockall AG, Rickards D, Shaw PJ.** Imaging of the pulmonary manifestations of systemic disease. Postgrad Med J 2001;77:621-638.
33. **Calleja MC, Ramos-Gordillo JM.** Aspectos histopatológicos de la vasculitis renal. En: Vera-Lastra OL, Halabe Cherem J, eds. Vasculitis. México: Alfil; 2006. pp. 47-66.
34. **Lee KS, Kim TS, Fujimoto K, Moriya H, Watanabe H, Tateishi U, et al.** Thoracic manifestations of Wegener's granulomatosis: CT findings in 30 patients. Eur Radiol 2003;13:43-51.
35. **Travis WD, Hoffman GS, Leavitt RY, Pass HI, Fauci AS.** Surgical pathology of lung in Wegerner's. Review of 87 open lung biopsies from 67 patients. Am J Surg Pathol 1991;19:315-333.
36. **Woolf SH.** Practice guidelines: a new reality in medicine. III. Impact on patients care. Arch Inter Med 1993:153:2646-2655.

37. **Molly ES, Langford CA.** Advances in treatment of small vessel vasculitis. Rheum Dis Clin N Am 2006;32:157-172.
38. **Jayne DR**, **Rasmussen N.** Treatment of antineutrophil cytoplasm autoantibody-associated systemic vasculitis: initiatives of the European Community Systemic Vasculitis Clinical Trials Study Group. Mayo Clin Proc 1997;72:737-747.
39. **DeRemee RA, McDonald TJ, Weiland LH.** Wegener's granulomatosis: observations on treatment with antimicrobial agents. Mayo Clin Proc 1985;60:27-32.
40. **De Groot K, Mühler M, Reinhold-Keller E, Paulsen J, Gross WL.** Induction of remition in Wegener's granulomatosis with low dose methotrexate J Rheumatol 1998;25:492-495.
41. **Stone JH, Tun W, Hellman DB.** Treatment of non-life treatment Wegener's granulomatosis with methotrexate and daily prednisone as the initial therapy of choice. J Rheumatol 1999;26:1134-1139.
42. **De Groot K, Rasmussen N, Bacon PA, Tervaert JW, Feighery C, Gregorini G, et al. European Vasculitis Study Group Randomized trial of cyclophosphamide versus methotrexate for induction of remission in early systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis.** *Arthritis Rheum 2005;52:2461-2469.*
43. **Fauci AS, Katz P, Haynes BF, Wolf SM.** Cyclophosphamide therapy of severe systemic necrotizing vasculitis. N Engl J Med 1979;301:235-238.
44. **Gordon M, Luqmani RA, Adu D, Greaves I, Richards N, Michael J, et al.** Relapse in patients with systemic vasculitis. Q J Med 1993;86:779-789.
45. **Guillevin L, Cordier JF, Lhote F, Cohen P, Jarrousse B, Royer I, et al.** A prospective, multicenter, randomized trial comparing steroids and pulse cyclophosphamide versus steroids and oral cyclophosphamide in the treatment of generalized Wegener's granulomatosis. Arthritis Rheum 1997;40:2187-2198.
46. **Haubitz M, Schellong S, Göbel U, Schurek HJ, Schaumann D, Koch KM, et al.** Intravenous pulse administration of cyclophosphamide versus daily oral treatment in patients with neutrophil citoplasmic antibody-associated vasculitis and renal involvement: a prospective, randomized study. Arthritis Rheum 1998;41:1835-1844.
47. **Reinhold-Keller E, Kekow J, Schnabel A, Schmitt WH, Heller M, Beigel A, et al.** Influence of disease manifestation and antineutrophil cytoplasmic antibody titer on the response to pulse cyclophosphamide therapy in patients with Wegener's granulomatosis. Arthritis Rheum 1994: 37:919-924.
48. **Guillevin L, Lhote F, Cohen P, Jarrousse B, Lortholary O, Généreau T, et al.** Corticosteroids plus pulse cyclophosphamide and plasma exchange versus corticosteroids plus pulse cyclophosphamide alone in treatment of polyarteritis nodosa and Churg-Straus syndrome patients with factors predicting poor prognosis: a prospective, randomized trial in sixty-two patients. Arthritis Rheum 1995;38:1638-1645.
49. **Frasca GM, Soverini ML, Falaschini A, Tampieri E, Vangelista A, Stefoni S.** Plasma exchange treatment improves prognosis of antineutrophil citoplasmic antibody-associetes crescentic glomerulonephritis: a case-control study in 26 patients from a single center. Ther Apher Dial 2003;7:540-546.
50. **Klemmer PJ, Chalermskulrat W, Reif MS, Hogan SL, Henke DC, Falk RJ.** Plasmapheresis therapy for diffuse alveolar hemorrhage in patients with vessel vasculitis. Am J Kidney Dis 2003;42:1149-1153.
51. **Guillevin L, Pagnoux C.** Treatment of ANCA-associated vascularitides Presse Med 2007;36(5 Pt 2):922-927.
52. **Sugimoto T, Deji N, Kume S, Osawa N, Sakaguchi M, Isshiki K, Koya D, et al.** Pulmonary-renal syndrome, diffuse pulmonary hemorrhage and glomerulonephritis, associated with Wegener's granulomatosis effectively treated with early plasma exchange therapy. Intern Med 2007;46:49-53.
53. **Nguyen T, Martin MK, Indrikovs AJ.** Plasmapheresis for diffuse alveolar hemorrhage in a patient with Wegener's granulomatosis: case report and review of the literature. J Clin Apher 2005;20:230-234.
54. **Samuels J, Spiera R.** Newer therapeutic approaches to the vasculitides: Biologic agents. Rheum Dis Clin North Am 2006;32:187-200.
55. **Rihova Z, Jancova E, Merta M, Rysava R, Reiterova J, Zabka J, et al.** Long-term outcome of patients with antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated vasculitis with renal involvement. Kidney Blood Press Res 2005;28:144-152.
56. **Hellmich B, Lamprecht P, Gross WL.** Advances in the therapy of Wegener´s granulomatosis. Curr Op Rheumatol 2006;18:25-32.
57. **Jayne D, Rasmussen N, Andrasay K, et al.** A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic antibodies. N Engl J Med 2003;349:36-44.
58. **Villa-Forte A, Clark TM, Gomes M, Carey J, Mascha E, Karafa MT, Roberson G, Langford CA, Hoffman GS.** Substitution of methotrexate for cyclophosphamide in Wegener granulomatosis: a 12-year single-practice experience. Medicine 2007;86:269-277.
59. **Sneller MC, Hoffman GS, Talar-Williams C, Kerr GS, Hallahan CW, Fauci AS.** An analysis of forty-two Wegener´s granulomatosis patients treated with methotrexate and prednisone. Arthritis Rheum 1995;38:608-613.
60. **Lamprecht P, Voswinkel J, Lilienthal T, Nolle B, Heller M, Gross WL, et al.** Effectiveness of TNF-alpha blockade with infliximab in refractory Wegener´s granulomatosis. Rheumatology 2002;1303-1307.
61. **Stone JH, Uhlfelder ML, Hellmann DB, Crook S, Bedocs NM, Hoffman GS.** Etanercept combined with conventional treatment in Wegener´s granulomatosis: a six –month open-label trial to evaluate safety. Arthritis Rheum 2001; 44:1149-1154.
62. **The Wegener´s Granulomatosis Etanercept Trial (WGET) Research Group.** Etanercept plus standard therapy for Wegener´s Granulomatosis. N Engl J Med 2005;352:351-361.
63. **Stone JH, Holbrook JT, Marriott MA, et al.** Solid malignancies among patients in the Wegener´s Granulomatosis Etanercept Trial. Arthritis Rheum 2006;54:1608-1618.
64. **Metzler C, Fink C, Lamprecht P, Gross WL, Reinhold-Keller E.** Maintenance of remission with leflunomide in Wegener´s Granulomatosis. Rheumatology 2004;63:339-340.
65. **Metzler C, Wagner-Bastmeyer R, Gross W, Reinhold Keller E.** Leflunomide versus methotrexate for maintenance of remission in Wegener´s Granulomatosis: unexpected high relapse rate under oral methotrexate. Ann Rheum Dis 2005;64 (Suppl 3):85.
66. **Metzler C, Miehle N, Manger K, Iking-Konert C, de Groot K, Hellmich B et al.** Elevated relapse rate under oral methotrexate versus leflunomide for maintenance of remission in Wegener's granulomatosis. Rheumatology 2007;46:1087-1091.
67. **Novack R, Göbel U, Kloosker P, et al.** Mycophenolate mofetil for maintenance therapy of Wegener´s Granulomatosis and microscopic polyangiitis: a pilot study in 11 patients with renal involvement. J Am Soc Nephrol 1999;10:1965-1971.
68. **Haubitz M, de Grott K.** Tolerance of mycophenolate mofetil in end-stage renal disease in end-renal disease patients with ANCA-associated vasculitis. Clin Nephrol 2002;57:421-424.
69. **Joy MS, Hogan SL, Jennette JC, Falk RJ, Nachman PH.** A pilot study using mycophenolate mofetil in relapsing or resistant ANCA small vessel vasculitis. Nephrol Dial Trasplant 2005;20:2725-2732.
70. **Langford CA, Talar-Williams C, Snelleer MC.** Mycophenolate mofetil for remission maintenance in the treatment of Wegener´s Granulomatosis. Arthritis Rheum 2004;51:278-283.
71. **DeRemee RA, McDonald TJ, Weiland LH.** Wegeners´s granulomatosis: observations on treatment with antimicrobial agents. Mayo Clin Proc 1985; 60:27-32.
72. **Reinhold-Keller E, De Groot K, Rudert H, Nölle B, Heller M, Gross WL.** Response to trimethroprim/sulfanethoxazole in Wegeners´s granulomatosis depends on the phase of disease. QJ Med 1996;89:15-23.
73. **Stegeman CA, Tervaert JW, Sluiter WJ, Manson WL, de Jong PE, Kallenberg CG.** Association of chronic nasal carriage of Staphylococcus aureus and higher relapse rates in Wegeners´s granulomatosis. Ann Inter Med 1994; 20:12-17.
74. **Stegeman CA, Tervaert JW, de Jong PE, Kallenberg CG.** Trimethroprim-sulphamethoxazol (Cotrimoxazol) for the prevention of relapses of Wegeners´s granulomatosis. Dutch Co-Trimoxazole Wegener Study Group. N Engl J Med 1996;335:16-20.
75. **Keogh K, Wylam M, Stone J, Specks U.** Induction of remission by B lymphocyte depletion in eleven patients with refractory antineutrophil citoplasmic antibody-associated vasculitis. Arthritis Rheum 2005;52:262-268.
76. **Henes JC, Fritz J, Koch S, Klein R, Horger M, Risler T, et al.** Rituximab for treatment-resistant extensive Wegener's granulomatosis—additive effects of a maintenance treatment with leflunomide. Clin Rheumatol 2007;26:1711-1715.
77. **Brihaye B, Aouba A, Pagnoux C, Cohen P, Lacassin F, Guillevin L.** Adjunction of rituximab to steroids and immunosuppressants for refractory/relapsing Wegener's granulomatosis: a study on 8 patients Clin Exp Rheumatol. 2007;25(1Suppl 44):S23-S27.
78. **Sánchez-Cano D, Callejas-Rubio JL, Ortego-Centeno N.** Effect of rituximab on refractory Wegener granulomatosis with predominant granulomatous disease. J Clin Rheumatol 2008;14:92-93.
79. **Woolf SH.** Treatment options for refractory Wegener's granulomatosis: a role for rituximab? Curr Opin Investig Drugs 2007;8:927-932.
80. **Kälsch AI, Schmitt WH, Breedijk A, Marinaki S, Weigerding S, Nebe TC, Nemoto K, van der Woude FJ, et al.** In vivo effects of cyclic administration of 15-deoxyspergualin on leukocyte function in patients with Wegener's granulomatosis Clin Exp Immunol 2006;146:455-462.
81. **Birck R, Warnatz K, Lorenz HM, Choi M, Haubitz M, Grünke M, et al.** 15-Deoxyspergualin in patients with refractory ANCA-associated systemic vasculitis: a six-month open-label trial to evaluate safety and efficacy. J Am Soc Nephrol 2003;14:440-447.